

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5667041号  
(P5667041)

(45) 発行日 平成27年2月12日(2015.2.12)

(24) 登録日 平成26年12月19日(2014.12.19)

(51) Int.Cl.

F 1

**A 6 1 M 15/00 (2006.01)**

A 6 1 M 15/00

Z

**A 6 1 M 13/00 (2006.01)**

A 6 1 M 13/00

請求項の数 12 (全 24 頁)

(21) 出願番号 特願2011-502116 (P2011-502116)  
 (86) (22) 出願日 平成21年3月27日 (2009.3.27)  
 (65) 公表番号 特表2011-515202 (P2011-515202A)  
 (43) 公表日 平成23年5月19日 (2011.5.19)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2009/038668  
 (87) 國際公開番号 WO2009/121020  
 (87) 國際公開日 平成21年10月1日 (2009.10.1)  
 審査請求日 平成24年2月10日 (2012.2.10)  
 (31) 優先権主張番号 61/040,112  
 (32) 優先日 平成20年3月27日 (2008.3.27)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)  
 (31) 優先権主張番号 61/143,370  
 (32) 優先日 平成21年1月8日 (2009.1.8)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 503208552  
 マンカインド コーポレイション  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 91135  
 55 バレンシア ノース アベニュー  
 ペイン 28903  
 (74) 代理人 100095407  
 弁理士 木村 满  
 (74) 代理人 100109449  
 弁理士 毛受 隆典  
 (74) 代理人 100132883  
 弁理士 森川 泰司  
 (74) 代理人 100123618  
 弁理士 雨宮 康仁  
 (74) 代理人 100148633  
 弁理士 桜田 圭

前置審査

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】乾燥粉末吸入システム

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

ハウジング及びマウスピースアセンブリを含む乾燥粉末吸入器、並びに、前記乾燥粉末吸入器に適合化されている吸入用乾燥粉末薬剤の収容用カートリッジを備える吸入システムであって、

前記ハウジングは、固定機構を持つマウスピース係合セクションを含み、

前記マウスピースアセンブリは、前記カートリッジを収容するように構成され、且つ、ギャップセクションを有するフランジを持つマウスピースチャンバを含み、

前記マウスピース係合セクション及び前記マウスピースチャンバは、互いに係合し、係合した状態で、移動可能に構成されており、

前記マウスピースアセンブリは、前記カートリッジを前記ハウジングに装填する又は前記ハウジングから取り外す際に、前記ハウジングに対して、カートリッジ装填/取出し位置を取り、

前記カートリッジ装填/取出し位置で前記固定機構と前記ギャップセクションとが対応するような位置に、前記フランジは前記ギャップセクションを有し、

前記固定機構は前記ギャップセクションを着脱可能に固定する、

前記吸入システムは、複数の空気導管を含み、

前記空気導管は、空気と前記吸入用乾燥粉末薬剤とを混合して患者の肺系統に送達するための粉末煙を形成するように作動的に構成されている前記カートリッジの周囲及び前記カートリッジを通る所定の空気流を提供するように構成されており、

10

20

前記空気導管の一つは、前記カートリッジ内を通過するカートリッジ通過空気導管であり、

前記カートリッジは、前記カートリッジが開構成を取るときに前記カートリッジ通過空気導管を形成する孔を含み、

前記孔から進入し前記カートリッジ通過空気導管を通る前記所定の空気流は、吸入の際に前記乾燥粉末吸入器に流入する総空気流体積の約10から30%の範囲であることを特徴とする吸入システム。

#### 【請求項2】

前記カートリッジの周囲の前記所定の空気流は、総空気流体積の約70から90%の範囲である、請求項1に記載の吸入システム。 10

#### 【請求項3】

前記吸入用乾燥粉末薬剤は、ペプチド、タンパク質、ホルモン、それらの類似体、又はそれらの組合せから選択される薬学的活性成分、及びジケトピペラジンを含む、請求項1又は2に記載の吸入システム。

#### 【請求項4】

前記空気導管は、0.08から0.15kPa<sup>1/2</sup>/(リットル/分)の範囲の空気流抵抗を提供するように調節された断面積を有する、請求項1から3のいずれか1項に記載の吸入システム。

#### 【請求項5】

前記ハウジングは、上壁部と、下壁部と、第1の側壁部と、第2の側壁部と、マウスピース保管セクションと、周囲空気の取入れを可能にするための第1の開口及び前記マウスピース係合セクションを通る空気流を可能にするための前記マウスピース係合セクションに連通する第2の開口を有する導管を有する空気取入セクションとをさらに備え、 20

前記マウスピースアセンブリは、前記マウスピースチャンバから延在し前記マウスピースチャンバに連絡する空気入口及び周囲空気に連通する空気出口を有する口唇配置セクションをさらに備える、請求項1から4のいずれか1項に記載の吸入システム。

#### 【請求項6】

前記ハウジングの前記マウスピース係合セクションは、前記ハウジングの前記第1の側壁部、前記第2の側壁部、及び前記下壁部のそれぞれと連続する外方壁部、内方壁部、及び下壁部を有する、請求項5に記載の吸入システム。 30

#### 【請求項7】

前記マウスピース係合セクションは、前記カートリッジを受容及び保持するように構成された、前記ハウジングの前記下壁部からの突起部をさらに備える、請求項5又は6に記載の吸入システム。

#### 【請求項8】

前記マウスピースアセンブリは、保管位置から、カートリッジ装填位置へ、及び吸入位置へ移動可能であり、

前記マウスピースアセンブリは、前記カートリッジを保持するように及び前記吸入位置において前記空気取入セクションの前記第2の開口に位置合わせされている開口を有するように構成されている混合チャンバを備える、請求項5から7のいずれか1項に記載の吸入システム。 40

#### 【請求項9】

前記マウスピースチャンバは、空気入口を備え、前記カートリッジを固定するように構成され、前記乾燥粉末吸入器内における適切なカートリッジ配置を可能にするためのインジケータを有する、請求項5から8のいずれか1項に記載の吸入システム。

#### 【請求項10】

前記マウスピースアセンブリは、前記マウスピースチャンバを覆うキャップを備え、

前記キャップは、閉位置から開位置に移動可能であり、前記閉位置において前記カートリッジに係合するアンビルを有する、請求項5から9のいずれか1項に記載の吸入システム。 50

**【請求項 11】**

前記ハウジングは、逆止弁を備える空気流制御機構をさらに備える、請求項 5 から 10 のいずれか 1 項に記載の吸入システム。

**【請求項 12】**

前記カートリッジを通る前記所定の空気流は、前記混合チャンバに進入する空気流体積の約 10 % から約 30 % の範囲であり、前記マウスピースチャンバに進入する前記空気流体積の約 70 % から約 90 % の範囲である、請求項 8 に記載の吸入システム。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】** 10

[0002]肺薬物送達システムが開示される。このシステムは、乾燥粉末吸入器と、この吸入器と共に使用するための単位用量カートリッジとを備える。このカートリッジは、例えば、インスリンおよびグルカゴン様ペプチド - 1などの、ジケトピペラジンならびにペプチドおよびプロテインを含む活性成分を含む製剤など、肺送達のための薬物送達製剤を収容することが可能である。この乾燥粉末吸入器は、コンパクトであり、ハウジングと、薬剤を収容する単位用量カートリッジを設置するためのチャンバを有する、洗浄の容易化のためにそのハウジングから分離させることの可能なマウスピースとを備える。

**【0002】**

[0003]本出願において引用される全ての参照、およびそれらの参照は、追加のまたは代替の詳細、特徴、および / または技術背景を教示するのに適切である場合には、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。 20

**【背景技術】****【0003】**

[0001]本出願は、2008年3月27日に出願された米国仮出願第 61 / 040,112 号および 2009 年 1 月 8 日に出願された米国仮出願第 61 / 143,370 号の、米国特許法 119 条 (e) に基づく利益を主張する。これらの出願のそれぞれの内容は、全体として参照により本明細書に組み込まれる。

**【0004】**

[0004]循環中に活性成分を導入する、疾病を治療するための薬物送達システムは、無数にあり、経口的投与、経皮的投与、吸入投与、皮下投与、および静脈投与を含む。吸入により送達される薬物は、典型的には、噴射剤による空気中の大気圧に対する正圧を利用して送達される。かかる薬物送達システムは、霧状化されたまたは気化されたエアゾールとして薬物を送達する。より最近では、肺組織への薬物送達は、乾燥粉末吸入器により実現されている。乾燥粉末吸入器は、キャリア中の薬物粒子を、空気流中に引き込まれ患者により吸引される細かい乾燥粉末に変えることによって、薬物を送達するように、呼吸作動され得る。乾燥粉末吸入器を使用することにより送達される薬物は、肺疾患のみを治療するように意図されるに留まらず、さらには特定の薬物が、糖尿病および肥満を含む多数の症状を治療するために用いられ得る。 30

**【0005】**

[0005]肺に薬物を送達するために使用される乾燥粉末吸引器は、通常はバルク供給において、または、硬ゼラチンカプセルもしくはプリスター・パックなどの単位用量コンパートメント内に貯蔵された個別の用量に定量化された、粉末製剤の用量システムを収容する。バルクコンテナは、吸入の直前に粉末から単一用量を隔離するために患者により操作される測定システムを備える。投薬再現性は、薬物製剤が均質であること、および用量がむらのない再現可能な結果となるように患者に送達され得ることを要する。したがって、投薬システムは、患者が自身の用量を摂取する場合に、吸入操作の際に効果的に、全ての製剤を完全に排出するように作動しなければならない。粉末製剤の流れ特性、ならびにこの点における長期的な物理的および機械的安定性は、バルクコンテナに関しては、単一単位用量コンパートメントに関してよりも重要となる。良好な湿気防止は、プリスターなどの単位用量コンパートメントに関してはより容易に実現され得るが、プリスターおよび次の薬 40

物製剤をシールするために使用されるフォイルは、長期保存と共に存続可能性を失う。

#### 【0006】

[0006] それらの開示が乾燥粉末吸入器に関して開示する全てに関して、それらの全体として参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第7,305,986号および米国特許出願第10/655,153号(US20040182387)に記載されるものなどの乾燥粉末吸入器は、カプセル内の粉末製剤を解凝集することにより、吸入操作の際に一次薬物粒子または適切な吸入煙(inhalation plume)を生じさせることができある。吸入の際に吸入器のマウスピースから排出される細かい薬物の量は、粉末製剤中の微粒子間力(薬物粒子間の、または薬物粒子と賦形剤粒子との間の)、ならびに、圧力降下および乾燥粉末ディスペンサを入出する流速により測定されるような空気流の効率に、大きく左右される。肺循環を介して薬物を送達する利点は、多数あり、動脈循環中への迅速な吸収、肝臓代謝による薬物分解の回避、使用の容易さ、すなわち他の経路の投与による投与の不快さがないことを含む。10

#### 【0007】

[0007] 肺吸入のために開発された乾燥粉末吸入器製品は、実用性の欠落により、今日まで限られた成果しか収めていない。先行技術の吸入器に関して認められる継続的な問題のいくつかは、デバイスの耐久性、投薬におけるむら、装置の不便さ、および/または患者コンプライアンスの欠如を含む。したがって、本発明者らは、むらのない薬物送達特性、不快さを伴わない使用の容易さ、改善された耐久性、およびより良好な患者コンプライアンスを可能にする離散ジオメトリを有する、乾燥粉末吸入器を設計し、製造した。20

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0008】

[0008] 薬を肺送達するための乾燥粉末吸入器システムが開示される。乾燥粉末吸入システムは、乾燥粉末吸入デバイスすなわち吸入器と、肺循環に送達するための少なくとも1つの活性成分を含む薬製剤を収容する少なくとも1つのカートリッジとを備える。本吸入システムは、再利用可能な耐久性のあるデバイスを提供し、事前計量された単位用量カートリッジを使用し、洗浄の容易化のために主構成要素部品に分離させることが可能である。さらに、このデバイスは、乾燥粉末粒子の解凝集を可能にする高抵抗吸入システムを提供し、むらのない空気流を有し、使用が簡易で容易である。30

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0009】

[0009] 一実施形態においては、乾燥粉末吸入器は、ハウジングおよびマウスピースを備え、ハウジングは、マウスピースに係合するように構造的に構成されたマウスピース係合セクションを備え、マウスピースは、予め定められた位置でハウジングに対して移動可能であり、空気入口ポートと空気出口ポートとの間の空気流を可能にする導管を有し、チャンバおよび口唇配置セクションを備え、さらに、マウスピースは、係合位置においてはハウジング内で移動可能となるように、および予め定められた位置ではハウジングから解放されるように、構造的に構成される。乾燥粉末吸入器マウスピースは、チャンバ内において薬剤収容カートリッジを受容、保持、および/または解放するように構造的に構成される。40

#### 【0010】

[00010] 別の実施形態においては、ハウジングは、マウスピースに適合するように構造的に構成されたコンテナを備え、マウスピースチャンバ内への空気取入れを可能にするための1つまたは複数の開口を有する。かかる実施形態においては、ハウジングは、マウスピースチャンバを保持し、マウスピースアセンブリがハウジング内において保管位置へ、カートリッジ装填/取出し位置、マウスピース分離可能位置へ、吸入位置へ、およびその逆の順で移動可能となるようにするための、固定機構を有する。

#### 【0011】

[00011] さらに別の実施形態においては、マウスピースアセンブリは、ハウジングのマ50

ウスピース係合セクションでマウスピースに係合する。ハウジングは、周囲空気の取入れを可能にするための1つまたは複数の第1の開口、および空気導管を通りハウジング係合セクション内へと出る空気流を可能にする、マウスピース係合セクションに連通する第2の開口を有する、空気導管を有する空気取入れセクションを備えることが可能であり、マウスピースの係合により、空気取入れのためのハウジング中の1つまたは複数の第1の開口以外における、周囲空気の導管への進入が、実質的に妨げられる。一実施形態においては、ハウジングは、マウスピース保管セクションをさらに備える。

#### 【0012】

[00012]さらに別の実施形態においては、乾燥粉末吸入器マウスピースアセンブリは、ハウジングに対して移動することが可能であり、ハウジング内におけるマウスピースの移動により、吸入機内に設置されるカートリッジが、閉構成から開構成へと、または開構成から閉構成へと再構成され得る。ハウジング内におけるマウスピースの移動は、並進または回転など、様々なタイプのものが可能である。1つかかる実施形態においては、ハウジングを中心とする移動が、回転であり、使用時におけるマウスピースの位置の位置合わせを実現するために、ハウジングに対して予め定められた位置で制限され得る。一実施形態においては、例えば、マウスピースアセンブリの移動が、回転であり、マウスピースは、保管位置からカートリッジ装填/取出し位置へ、そして吸入位置へと回転することが可能である。別の実施形態においては、マウスピースは、マウスピース口唇配置セクションおよび薬剤収容カートリッジ受容セクションをさらに備え、カートリッジ受容セクションは、カートリッジを通るおよび周囲の空気流を可能にし、配向するように構成される。

10

#### 【0013】

[00013]他の実施形態においては、ハウジングの空気取入れセクションの空気導管は、カートリッジが開構成にある場合に、マウスピースの空気出口ポートと連通状態にある。空気流導管は、ハウジング中の1つまたは複数の第1の開口間ににおいて確立され、次いで、空気が、ハウジング内の空気流導管を通過し、マウスピース係合セクションの第2の開口を出て、マウスピースチャンバ内に進入し、吸入操作の際に、取入空気体積のあるパーセンテージが、カートリッジを通り進み、取入空気体積のあるパーセンテージが、カートリッジの周囲を進む。この実施形態においては、空気流経路は、次いで、マウスピースチャンバに進み、マウスピース口唇配置セクションの導管に入り、出る。他の実施形態においては、薬剤を収容するカートリッジがチャンバ内に配置された状態では、ハウジング出口ポートからチャンバに进入する空気流は、空気流体積のあるパーセンテージがカートリッジを通り進み、空気流体積のあるパーセンテージがカートリッジの周囲を進むように、分岐される。薬剤を伴ってカートリッジを出る空気流体積と、カートリッジの周囲の空気流の空気流体積との両方は、集束した後に、口唇配置セクションのマウスピースに進入し、配置セクションのマウスピースの空気出口ポートを出る。

20

#### 【0014】

[00014]別の実施形態においては、ハウジングおよびマウスピースアセンブリを備える乾燥粉末吸入器が提供され、ハウジングは、上壁部と、下壁部と、側壁部と；マウスピース係合セクションと、マウスピース保管セクションと、周囲空気の取入れを可能にするための第1の開口、およびマウスピース係合セクションを通る空気流を可能にする、マウスピース係合セクションに連通する第2の開口を有する導管を有する空気取入れセクションとを有し、マウスピースアセンブリは、移動可能であり、カートリッジを収容するようおよびハウジングのマウスピース係合セクションに係合するように構造的に構成されたチャンバと、チャンバから延在し、チャンバと連絡する空気入口および周囲空気に連通する空気出口を有する、口唇配置セクションとを備える。

30

#### 【0015】

[00015]このように説明される実施形態においては、成人または幼児である患者によって必要に応じて調節可能になり得るまたは変更され得る抵抗値を有する吸入器を備える、呼吸動力式吸入器が提供される。一実施形態においては、吸入器の抵抗値は、カートリッジを通るおよびカートリッジの周囲の空気流分布が変動し得るように、空気導管のジオメ

40

50

トリまたは構成を変えることによって、変更され得る。一実施形態においては、吸入器抵抗値は、0.08から0.15 kPa / リットル / 分の間の範囲であることが可能である。いくつかの実施形態においては、流れバランス分布は、カートリッジを通るものでは約10%から約30%までの範囲であり、カートリッジの周囲を進むものでは約70%から約90%までの範囲であることが可能である。

#### 【0016】

[00016]さらに他の実施形態においては、乾燥粉末吸入システムは、呼吸作動式乾燥粉末吸入器および薬剤を収容するカートリッジを備え、薬剤は、ジケトピペラジンおよび活性剤を含むことが可能である。いくつかの実施形態においては、活性剤は、ペプチドおよびタンパク質を含む。別の実施形態においては、吸入システムは、薬剤を収容するカートリッジを備え、ペプチドまたはタンパク質は、インスリン、グルコース様ペプチド(GLP-1)、副甲状腺ホルモン、および副甲状腺ホルモン関連タンパク質(PTHrP)等々を含む、内分泌性ホルモンであることが可能である。  
10

#### 【0017】

[00017]一実施形態においては、乾燥粉末吸入システムは、様々な投与強度で使用するよう<sup>20</sup>に提供され得る肺送達のための製剤を含むカートリッジを備えることが可能であり、このシステムは、むらなく直線的に投与量を送達することが可能である。この実施形態においては、例えば、被験者に投与されるべき単一用量の複数のカートリッジは、これら複数のカートリッジの合計投与強度の単一のカートリッジを有するシステムを提供することにより、互換的に置き換えられ得る、または代えられ得るものであり、このシステムは、単一のカートリッジにより生物学的等価性用量を送達することが可能である。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0018】

【図1】[00018]保管位置にある乾燥粉末吸入器の一実施形態の3次元側面図である。

【図2】[00019]保管位置からキャップが開かれたカートリッジ装填位置に動かされたマウスピースサブアセンブリを示す、図1の乾燥粉末吸入器の裏側面図である。この実施形態においては、これは、マウスピースが分離され得る位置でもある。

【図3】[00020]マウスピースサブアセンブリが使用のために吸入位置へと動かされたの<sup>30</sup>を示す、図1の乾燥粉末吸入器の裏側面図である。

【図4】[00021]マウスピースサブアセンブリが吸入後に取り出し位置へと動かされたの<sup>30</sup>を示す、図1の乾燥粉末吸入器の裏側面図である。

【図5】[00022]互いに係合解除されたハウジングサブアセンブリおよびマウスピースサブアセンブリを示す、図1の乾燥粉末吸入器を示す図である。

【図6】[00023]乾燥粉末吸入器のハウジングサブアセンブリの上面セクションを示す図である。

【図7】[00024]図3に示される乾燥粉末吸入器の断面図である。

【図8】[00025]ハウジングサブアセンブリの分解図を示す、図1の乾燥粉末吸入器を示す図である。

【図9】[00026]ハウジング構成要素から取り外されたマウスピースサブアセンブリを示す、図1の乾燥粉末吸入器を示す図である。  
40

【図10】[00027]マウスピースサブアセンブリの分解図を示す、図1の乾燥粉末吸入器を示す図である。

【図11】[00028]カートリッジ装填位置にある吸入器を示す、乾燥粉末吸入器システムの代替の一実施形態を示す図である。さらに、本発明による乾燥粉末吸入器と共に使用するためのカートリッジの一実施形態を示す図である。

【図12】[00029]カートリッジがキャップが開いた状態の乾燥粉末吸入器内に装填された、図11の実施形態を示す図である。

【図13】[00030]吸入位置にある乾燥粉末吸入器を示す、図11の実施形態を示す図である。

【図14】[00031]中央長手方向軸を通る断面図として吸入位置にある乾燥粉末吸入器を<sup>50</sup>

示す、図13の実施形態を示す図である。

【図15】[00032]乾燥粉末吸入器が投薬位置においておよびカートリッジを収容した状態で示される、一実施形態の断面図である。

【図16】[00033]乾燥粉末吸入システムと共に使用するためのカートリッジの3次元側面図の一実施形態を示す図である。

【図17】[00034]乾燥粉末吸入システムと共に使用するためのカートリッジの3次元裏側面図の一実施形態を示す図である。

【図18】[00035]乾燥粉末吸入システムと共に使用するためのカートリッジの分解3次元図の一実施形態を示す図である。

【図19】[00036]インスリンおよびフマリルジケトピペラジンを含む吸入粉末の2つの15Uカートリッジおよび1つの30Uカートリッジに関する、ならびにRAAの10IUに関する、平均基線補正GIR(グルコース注入速度)を示す図である。 10

【図20A】[00037]カートリッジ間の圧力を測定するために、カートリッジリグ内に装填されたカートリッジの概略断面図である。

【図20B】図20Aに示されるカートリッジリグに関連付けられる様々な抵抗器を示す、抵抗回路の図である。

【図21A】[00038]構成要素部品を示す、吸入器の一部分の概略断面図である。

【図21B】デバイスの抵抗および圧力を測定するために使用される、図21Aの吸入器の実施形態の抵抗回路の図である。

【図22】[00039]2から9リットル/分の間の流速での、試験される例示的なカートリッジリグを介して測定される抵抗すなわちR3を示す線形回帰プロットの図である。 20

#### 【発明を実施するための形態】

##### 【0019】

[00040]本明細書において開示される実施形態においては、肺循環に薬剤を送達するための乾燥粉末吸引システムが開示される。この吸入システムは、呼吸動力式または呼吸作動式の乾燥粉末吸入器と、1つまたは複数の薬学的活性物質または活性成分を含む薬物製剤を収容する1つまたは複数のカートリッジと、薬学的に許容可能なキャリアとを備える。

##### 【0020】

[00041]乾燥粉末吸入器の一実施形態が、図1に示される。この図においては、乾燥粉末吸入器100は、ハウジング102と、取外し可能なマウスピースアセンブリまたはサブアセンブリ104とを備える。図1は、閉位置または保管位置にある乾燥粉末吸入器100を示し、マウスピース口唇配置セクション106(図2に示される)が、カバー108の下方に格納される。さらに、図1は、マウスピースチャンバ112(図2に示される)を覆うカバーまたは蓋110を示す。図1の一実施形態においては、ハウジング102は、比較的矩形の形状となるように構造上構成され、上壁部114、下壁部116、後壁部118、第1の側壁部120、第2の側壁部(図示せず)、マウスピース係合セクション122、マウスピース保管セクション124、およびハウジング102の一部としての空気取りセクションを有する。 30

##### 【0021】

[00042]図2は、図1による乾燥粉末吸入器100を示し、マウスピースチャンバ112の中央空洞部内に対合カートリッジが挿入され得るように蓋110が開いた状態の、カートリッジ装填/取出し位置にある吸入器を示す。さらに、図2は、取外し可能なマウスピースサブアセンブリ104が、ハウジング内の保管位置から、ハウジング102の長手方向x軸202に対して約90°までy軸204を中心として回転されるまで移動可能であることを示す。いくつかの実施形態においては、マウスピースアセンブリ104のカートリッジ装填/取出し位置は、所望に応じた任意の予め定められた角度であることが可能である。図2に示されるように、ハウジング102のマウスピース係合セクション122は、側壁部において比較的円形の形状であり、マウスピースチャンバ112に対応するようにハウジング102の他の部分と比較して高さが低く、吸入器100の一方の端部を形 40

成し得る。さらに、ハウジング 102 は、空気導管を備えることが可能であり、この空気導管は、周囲空気の取入れを可能にするための 1 つまたは複数の第 1 の開口と、マウスピース係合セクション 122 に連通する第 2 の開口とを有し、このマウスピース係合セクション 122 により、吸入位置において、取入セクションから導管を通りマウスピースチャンバ 112 内への空気流が可能となる。

#### 【0022】

[00043] 図 3 は、図 1 に示される乾燥粉末吸入器 100 を示し、延在位置または吸入位置にある取外し可能なマウスピースアセンブリ 104 を示す。この実施形態においては、取外し可能なマウスピースアセンブリ 104 は、ハウジング 102 の長手方向 × 軸 202 に対して約 180°。だけ y 軸 204 を中心として回転された位置にある。いくつかの実施形態においては、マウスピースアセンブリ 104 の吸入位置は、吸入器に関して適合化されたカートリッジ設計の構造的構成と、空気がカートリッジを入出し得るようにして薬剤の煙をマウスピース出口ポート 302 内に搬送する孔を適切に位置合わせするために、カートリッジが回転され得る回転角度とに応じて、様々であることが可能である。  
10

#### 【0023】

[00044] 図 4 は、図 1 の乾燥粉末吸入器 100 を示し、取外し可能なマウスピースアセンブリ 104 が、使用後に装填 / 取出し位置の周囲にて移動可能であることを示す。蓋 110 は、ハウジング 102 を中心として取外し可能なマウスピースアセンブリ 104 が移動する際に、閉じられたままであることに留意されたい。さらに、図 4 は、マウスピース口唇配置セクション 106 が、ユーザの舌を適切に押し下げる役割を果たす舌押下げ部 402 を有して構成され得ることを示す。  
20

#### 【0024】

[00045] 図 5 は、構成要素部品、取外し可能なマウスピースアセンブリ 104、およびハウジング 102 を備える、図 1 の乾燥粉末吸入器 100 を示す。取外し可能なマウスピースアセンブリ 104 は、カートリッジホルダ区域 502、1 つまたは複数のベルト 504、および 1 つまたは複数のフランジ 506 を有するように構造的に構成されたマウスピースチャンバ 112 と、蓋 110 と、ハウジング 102 のマウスピース係合セクション 122 に係合するようにハウジングの第 2 の開口に連絡する空気入口ポート 508 と；マウスピースチャンバ 112 から延在し、マウスピースチャンバ 112 に連絡する空気入口ポート 508 および周囲空気と連通状態にあるマウスピース出口ポート 302 を有する、マウスピース口唇配置セクション 106 とを備える。さらに、乾燥粉末吸入器 100 内にカートリッジを適切に配置するために、例えば涙形状のインジケータ 512 を有するように構造的に構成される駆動キー 510 が、図 2 および図 5 に示される。吸入器内でのカートリッジの適切な位置合わせにより、正確な相対回転配向が示唆され、使用時の正常なカートリッジ設置、挿入、および中身排出が決定される。かかる実施形態においては、カートリッジは、カートリッジ 1600 (図 11) の涙部 1602 と駆動キー 510 とが互いに位置合わせされない限り、適切には設置され得ない。  
30

#### 【0025】

[00046] 蓋 110 は、マウスピースチャンバ 112 を覆って配置され、ヒンジ 514 により取外し可能なマウスピースアセンブリ 104 に機械的に連結される。蓋 110 は、外方表面および内方表面を有し、その内方上部表面中に、上部内で比較的中央に位置決めされたアンビルを有するように構造的に構成される。蓋 110 は、取外し可能なマウスピースアセンブリ 104 が装填 / 取出し位置にある場合にのみ開けられ得る。取外し可能なマウスピースアセンブリ 104 がハウジング 102 内に係合されると、インターロック機構により、蓋 110 が開けられるまたは上げられる場合に、投薬 / 吸入位置へのまたは保管位置への移動が妨げられる。インターロック機構は、例えば 1 つまたは複数のベルトまたは可撓性ラジアル方向アームを備えることが可能であり、これらは、マウスピースチャンバ 112 の壁部中に組み込まれ、図 6 の自己同調機構 602 として働く。インターロック機構により、乾燥粉末吸入器 100 が使用されている場合に、取外し可能なマウスピースアセンブリ 104 の、様々な位置での適切な位置合わせを実現することが可能となる。蓋  
40  
50

110は、例えばハウジング102内の受容戻り止めに係合することが可能なロックアウトボタンなどのはね荷重ボスなど、ロック機構により閉位置に留められ得る。1つの代替の実施形態においては、ロック機構は、ハウジング壁部の上方延在部を含む。さらに、ロック機構602は、さらなる回転に対してマウスピースサブアセンブリを固定する役割を果たすことが可能である。取外し可能なマウスピースアセンブリ104の位置合わせにより、吸入器を適切に使用することが可能となり、蓋110が押し下げられることなく取外し可能なマウスピースアセンブリ104が投薬位置に移動することが防止される。

#### 【0026】

[00047]さらに、図5は、取外し可能なマウスピースアセンブリ104から分離されたハウジング102を示し、上壁部114が、取外し可能なマウスピースアセンブリ104を適合化させ、受容し、保持するように、部分的に不連続であり、マウスピースを収容するように構造的に構成された、開口または空洞部516を有するマウスピース係合セクション122を示す。ハウジング102は、マウスピース係合セクション122の上部外方部分の周囲の壁部の上方突出部または第2のフランジ518と、カートリッジのキー構造部と対合するように構成された下壁部中の駆動キーとして構成される突起部とを有するように構成される。乾燥粉末吸入器100内におけるカートリッジの適切な位置合わせは、インジケータ512を有する駆動キー510と、取外し可能なマウスピースアセンブリ104および駆動キー510中のならびにハウジング102の1つまたは複数のくぼみ部126(図2)とに依拠する。

#### 【0027】

[00048]ハウジング102は、ハウジング102の側壁部および下壁部のそれぞれと連続する外方壁部、内方壁部、および下壁部を有し、取外し可能なマウスピースアセンブリ104の混合セクションに適合するように構成された、マウスピース係合セクション122を備える。図6は、マウスピースチャンバ112の一部分を収容するハウジング102の中央長手方向平面を通る平行断面を示す。さらに、図6は、インターロック機構604(図5のベルト504)と、カートリッジを収容するための空間を画成するチャンバ内方壁部606とを示す。円形構造体またはプラグ608は、ハウジング102の後壁部118に続くハウジング102の空気導管の壁部である。

#### 【0028】

[00049]図7は、投薬位置または吸入位置にある乾燥粉末吸入器100の断面図を示す。図7において分かるように、ハウジング102は、実質的に矩形の形状を有するが、他の形状もまた適したものとなる。ハウジング102は、1つまたは複数の入口ポートまたは第1の開口702と、ピストン706およびばね708を収容する空気導管704と、マウスピース係合セクション122内に開口する出口ポート710とを備え、マウスピースチャンバ112の入口ポートに整列する。空気導管704は、空気流が進入し得るようにする1つまたは複数の開口712を有する。

#### 【0029】

[00050]マウスピース係合セクション122は、薬剤収容カートリッジを受容および保持するように構成された下壁部116からの(図8に示されるような)第2の駆動キー802をさらに備えるカップの形状に部分的に構成される。さらに、図7は、ハウジング102内のマウスピースチャンバ112のフランジ506と;取外し可能なマウスピースアセンブリ104のヒンジ514と、蓋110と、舌押下げ部402および空気流導管714を有するマウスピース口唇配置セクション106との間の係合を示す。

#### 【0030】

[00051]図8は、ハウジング102の分解図を示し、空気導管704内に組み付けられるプラグ608、ピストン706、およびばね708;後壁部118、側壁部120、上壁部114、および下壁部116を備えるハウジング102外方構造部;第2の駆動キー802を有するマウスピース係合セクション122、ならびにマウスピース口唇配置セクション106のための保管コンパートメントを覆うスライドドア804を含む、乾燥粉末吸入器100の構成要素が示される。空気導管704は、吸入操作の際にハウジング10

10

20

30

40

50

2に進入する空気流がマウスピース係合セクション122内に進むのを可能にし、そのように配向する、孔または開口712を有するように構成される。さらに、マウスピース係合セクション122は、マウスピースチャンバ112の(図9に示されるような)フランジ506および対合構造部902と対合するチャンバの内方壁部からの突起部または突出部を備えることが可能な固定機構を備えることが可能である。この実施形態においては、ピストン706および圧縮ばね708は、吸入作用力を示すように構造的に構成された、ハウジング102の空気導管704内に配置されるインジケータ機構としての役割を果たす。ピストン706およびばね708は、乾燥粉末吸入器100の空気流路内の他の位置に配置されてもよい。吸入操作の際に、ハウジング102内の空気導管704に進入する空気流は、ピストン706の周囲を回り、ピストン708を移動させてばね708を圧縮する。この空気流制御機構は、吸入の際に、触感を介して吸入作用力を示す。一実施形態においては、この機構は、可聴クリック音を介して吸入作用力を示す。別の実施形態においては、この機構は、触感および/または可聴クリック音を介して吸入作用力を示す。ハウジング102のマウスピース係合セクション122は、乾燥粉末吸入器100が使用されている際にマウスピースを固定するようにマウスピースチャンバ112に対合する対合構造部902などの、1つまたは複数の突起部を有する。

### 【0031】

[00052]作動時には、取外し可能なマウスピースアセンブリ104は、保管位置からカートリッジ装填/取出し位置に回転され、そこで、蓋110が開かれ、薬剤を収容するカートリッジがマウスピースチャンバ112内に配置され、固定的に設置される。蓋110は、アンビル1102(図11)を含み、アンビル1102の内部においては、カートリッジが正確な位置に挿入されると、アンビルにより、カートリッジの適切な垂直方向への位置合わせがさらに確実に達成される。蓋110を下方へ押すことにより、カバーが閉じられ、取外し可能なマウスピースアセンブリ104は、投薬位置へと回転することが可能となり、この投薬位置において、位置合わせ固定部が、取外し可能なマウスピースアセンブリ104を定位置に保持する。適切な垂直方向への位置合わせが、達成されないと、蓋110は、完全には閉じることができず、その後の取外し可能なマウスピースアセンブリ104の回転を行うことができない。これにより、インターロック機構が実現される。

### 【0032】

[00053]図9は、ハウジング102から分離された取外し可能なマウスピースアセンブリ104を示す。取外し可能なマウスピースアセンブリ104は、マウスピースチャンバ112と、閉位置において蓋110がマウスピースチャンバ112を覆うように取外し可能なマウスピースアセンブリ104に関節連結される蓋110と、マウスピース出口ポート302を有する空気流導管714を有するマウスピース口唇配置セクション106とを備える。マウスピースチャンバ112は、空気入口ポート508と、ギャップを有する1つまたは複数のフランジ506と、取外し可能なマウスピースアセンブリ104に対合ハウジング102に取外し可能なマウスピースアセンブリ104を固定するための対合構造部902とを備える。マウスピースチャンバ112の下端部に配置されるフランジ506は、ハウジング102に係合するように構造的に構成されて設けられ、セグメント間にギャップを有する複数のセグメントを備え、ギャップセクションは、ハウジング102に対合するための対合構造部902を含む。フランジ506の複数のセグメントおよびセグメント間のギャップは、ハウジング102内における取外し可能なマウスピースアセンブリ104の適切な固定を達成するために、マウスピースチャンバ112の予め定められた位置に配置され得る。

### 【0033】

[00054]図10は、取外し可能なマウスピースアセンブリ104の分解図である。マウスピースチャンバ112は、インジケータ512を有する駆動キー510と、蓋110と、マウスピース口唇配置セクション106と、カートリッジ固定機構1002と、ラジアルばね1004と、1つまたは複数のベルト504と、インターロック戻り止め1006とを備える。

10

20

30

40

50

## 【0034】

[00055]本明細書において開示される実施形態においては、乾燥粉末吸入器100は、調節可能な空気流抵抗を実現するように構造的に構成され、モジュール式である。乾燥粉末吸入器100の抵抗は、吸入器の空気導管704の任意のセクションの断面積を変更することによって、修正され得る。一実施形態においては、乾燥粉末吸入器100は、約0.08から約0.13 kPa / リットル / 分の空気流抵抗値を有することが可能である。

## 【0035】

[00056]図11～図14に示される代替の一実施形態においては、乾燥粉末吸入器100は、コンパクトになるように構成された代替のハウジング1104を備え、取外し可能なマウスピースアセンブリ104にぴったりと嵌着する正四方形状構成を備える。取外し可能なマウスピースアセンブリ104は、いくつかの実施形態においては同一ではないにせよ、図1～図10に関連して述べられた実施形態と構造上同様である。図11は、開いている蓋110と、マウスピース口唇配置セクション106と、マウスピース出口ポート302と、アンビル1102と、マウスピースチャンバ112と、インターロック機構604(図6)とを有する、カートリッジ装填／取出し位置にある代替の乾燥粉末吸入器1100を示す。カートリッジ1600は、適切な挿入のためにマウスピースチャンバ112のインジケータ512に位置合わせするための涙部1602インジケータを有する。この実施形態における代替のハウジング1104は、側壁部の1つの中に配置される空気入口を有するが、代替の実施形態においては、空気入口は、例えば代替のハウジング下壁部1106中などの、他の位置に配置される1つまたは複数の穴であることが可能である。代替の乾燥粉末吸入器1100は、ハウジング中に、様々なサイズまたは形状および位置の1つまたは複数の開口を有することが可能である。

## 【0036】

[00057]カートリッジ1600などのカートリッジは、乾燥粉末吸入器に適合化され、吸入用の乾燥粉末薬剤を収容することが可能であり、単一単位用量の薬剤を送達するよう構成される。一実施形態においては、カートリッジ1600は、例えば0.5mgから約30mgの吸入用の乾燥粉末の用量を収容するように構造的に構成され得る。

## 【0037】

[00058]図12は、カートリッジ1600が装填され、蓋110の閉鎖が可能な状態の、代替の乾燥粉末吸入器1100を示す。分かるように、蓋110は、閉位置にあり、マウスピースチャンバ112、および代替の空気入口1202を有する代替のハウジング1104。図13は、投薬位置にあり、吸入が可能な状態の、図12の乾燥粉末吸入器システムを示す。

## 【0038】

[00059]図14は、図13の代替の乾燥粉末吸入器1100の断面を示し、吸入器およびカートリッジシステムの内部フィーチャが示される。蓋110は、アンビル1102によりカートリッジ1600を固定的に保持し、カートリッジ1600は、マウスピースチャンバ112内に固定的に設置される。マウスピース入口ポート1402およびマウスピース出口ポート302を有するマウスピース口唇配置セクション106の空気流導管714。

## 【0039】

[00060]いくつかの実施形態においては、図15に示されるように、乾燥粉末吸入器100は、閉位置においてカートリッジ1600に係合するアンビル1102を有する、閉位置から開位置に移動することの可能な、カートリッジホールダ区域502を覆う蓋110を備える、取外し可能なマウスピースアセンブリ104を備え、ハウジングは、逆止弁1502を備える空気流制御機構をさらに備える。

## 【0040】

[00061]本明細書において説明される実施形態においては、乾燥粉末吸入器システムは、使用時に、空気と薬剤を混合して患者の肺系統に送達するための粉末煙を形成するよう

10

20

30

40

50

に作動的に構成されるカートリッジの周囲およびカートリッジを通る、予め定められた空気流分布を有する。カートリッジを通る予め定められた空気流分布は、吸入の際に乾燥粉末吸入器に進入する総空気流体積の約10から約30%の範囲であることが可能である。カートリッジの周囲の予め定められた空気流分布は、総空気流体積の約70から約90%の範囲であることが可能である。予め定められたカートリッジ迂回空気流およびカートリッジを通る排出空気流は、集束して、マウスピース出口ポートを出る前に粉末薬剤をさらにせん断および解凝集する。

#### 【0041】

[00062]一実施形態においては、図16～図18に示されるように、薬剤収容カートリッジ1600は、1つまたは複数の第1の孔1604、第2の孔1702、および第3の孔1802を有する壁部と、涙部1602と、把持フィーチャ1606と、第1の吸入器キー機構1608と、第2の吸入器キー機構1610とを有する、画定された形状を有する構造体を備えることが可能である。カートリッジ1600は、粉末薬剤を投薬するための開構成に移動することが可能であり、または使用後には閉位置から閉位置に移動することが可能である、閉構成を有する。カートリッジ1600は、外方表面および内部体積を画定する内方表面をさらに備え、閉構成は、内部体積へのまたは内部体積を通る空気の通過などの連絡を制限し、開構成は、内部体積を通る空気通路を形成して、内部体積内に収容された粉末薬剤が、エアゾール化され、ユーザにより生成される空気流ストリーム内で患者に送達され得るようにする。開構成は、空気流を配向するために斜縁を有し得る、カートリッジ壁部中の1つまたは複数の孔（例えば第1の孔1604、第2の孔1702、および第3の孔1802）、穴、スリット、または窓を設けることによって、確立される。一実施形態においては、カートリッジ1600は、例えば、開構成においては互いに位置合わせされ得る壁部中の孔であって、対向位置においては位置合わせされない孔を有することが可能な2つのセグメント（例えば第1のセグメント1804および第2のセグメント1806）などの、2つの要素部分から構成され得る。一実施形態においては、例えば、カートリッジ1600は、互いに嵌合し、互いの周囲で移動し得る、2つの別個の要素として構造的に構成されてよく、これらはそれぞれ、本出願の一部であるのと同様に参照により本明細書に完全に組み込まれる米国特許第7,305,986号に記載されるカプセルのように、互いに位置合わせされ得る開口を有する。しかし、この実施形態においては、カートリッジ1600は、乾燥粉末吸入器と共に一体的に機能するように設計され、予め定められた位置へと吸入器内を移動され得る。

#### 【0042】

[00063]一実施形態においては、活性成分を送達する方法は、a)ハウジングおよびマウスピースを備える乾燥粉末吸入器を提供するステップであって、マウスピースが、ジケトピペラジンおよび活性剤を含む乾燥粉末製剤を有するカートリッジを収容するチャンバーを備え、吸入器が、カートリッジ通り進む空気流の約10%から30%の流れ分布を有する、ステップと、b)約4から6秒間にわたって深々と迅速に吸入することによる治療を必要とする個人に対して活性成分を送達するステップと、任意にステップb)を反復するステップとを含む。

#### 【0043】

[00064]本明細書において説明される実施形態においては、乾燥粉末吸入器は、2から20kPaの間の差圧で患者に1用量の乾燥粉末製剤を送達することが可能である。

#### 【0044】

[00065]さらに他の実施形態においては、高血糖症および/または糖尿病を治療する方法は、2,5-ジケト-3,6-ジ(4-X-アミノブチル)ピペラジンの式で表されるジケトピペラジンを含む吸入可能な乾燥粉末組成物の投与を含み、ここで、Xは、スクシニル、グルタリル、マレイル、およびフマリルからなる群より選択される。この実施形態においては、乾燥粉末組成物は、ジケトピペラジン塩を含むことが可能である。本発明のさらに別の実施形態においては、ジケトピペラジンが、薬学的に許容可能なキャリアまたは賦形剤を含むまたは含まない、

10

20

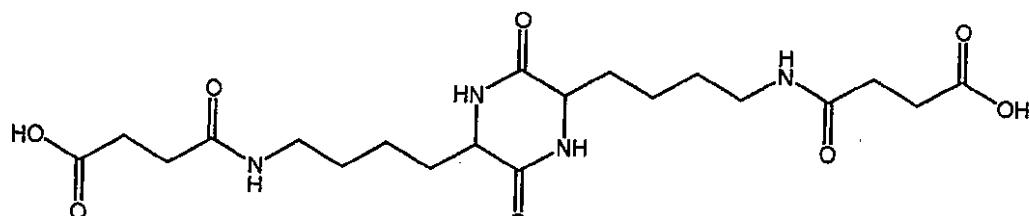
30

40

50

【0045】

【化1】



10

【0046】

の構造を有する 2 , 5 - ジケト - 3 , 6 - ジ - ( 4 - フマリル - アミノブチル ) ピペラジン ( F D K P ) である、乾燥粉末組成物が提供される。

【0047】

[00066] 一実施形態においては、吸入システムは、呼吸作動式乾燥粉吸入器、薬剤を収容するカートリッジを備え、この薬剤は、ジケトピペラジンおよび活性剤を含むことが可能である。いくつかの実施形態においては、活性剤は、ペプチドおよびタンパク質を含む。別の実施形態においては、吸入システムは、薬剤を収容するカートリッジを備え、ペプチドおよびタンパク質は、インスリン、G L P - 1 、カルシトニン、副甲状腺ホルモン、副甲状腺ホルモン関連タンパク質 ( P T H r P ) 、およびそれらの類似体等を含む、内分泌性ホルモンであることが可能である。

20

【0048】

[00067] 別の実施形態においては、乾燥粉末薬剤は、ジケトピペラジンおよび薬学的活性成分を含んでよい。この実施形態においては、薬学的活性成分は、任意のタイプのものが可能である。いくつかの実施形態においては、活性成分は、ペプチド、タンパク質、ホルモン、それらの類似体、またはそれらの組合せを含み、活性成分は、インスリン、副甲状腺ホルモン 1 - 3 4 、グルカゴン様ペプチド - 1 ( G L P - 1 ) 、オキシントモジュリソペプチド YY 、インターロイキン 2 - 誘導チロシンキナーゼ、ブルトンチロシンキナーゼ ( B T K ) 、イノシトール要求キナーゼ 1 ( I R E 1 ) 、ヘパリン、またはそれらの類似体である。1つの特定の実施形態においては、薬組成物は、フマリルジケトピペラジンおよびインスリンを含む。

30

【0049】

[00068] 1つの特定の実施形態においては、乾燥粉末吸入システムは、単一のまたは複数のカートリッジにおいて様々な投与強度で使用するために提供され得る、例えばインスリンまたは G L P - 1 などを含む、 F D K P およびペプチドを含む肺送達用の製剤を含むカートリッジを備えることが可能である。一実施形態においては、システムは、むらなく直線的に、効率的に投与量を送達することが可能である。この実施形態においては、例えば、被験者に投与されるべき単一用量の複数のカートリッジは、これら複数のカートリッジの合計投与強度を有する単一のカートリッジを有するシステムを提供することにより、互換的に置き換えられ得る、または代えられ得る。他の実施形態においては、システムは、単一のカートリッジにより比例的な生物学的等価性用量を送達することが可能である。吸入可能なインスリン粉末で糖尿病を治療するためのシステムを使用する1つの例示的な実施形態においては、システムは、インスリンおよび F D K P を含む吸入粉末の2つの 15 U カートリッジを使用することが可能であり、または、システムは、 F D K P を含む吸入粉末を収容する1つの 30 U 単一カートリッジを使用し、患者に生物学的等価性用量のインスリンを送達することが可能である。同様に、システムは、より高い用量を送達するために使用されてもよく、例えば、インスリンおよび F D K P を含む吸入粉末の3つの 15 U カートリッジを使用することが可能であり、または1つの 15 U カートリッジと1つの 30 U カートリッジを、または吸入可能なインスリンおよび F D K P 製剤を収容する单

40

50

一の 45 U カートリッジを使用することが可能であり、あるいは、インスリンおよび F D K P 製剤の 4 つの 15 U カートリッジは、インスリンおよび F D K P 製剤の 1 つの 60 U カートリッジとの互換が可能である。代替としては、吸入可能なインスリンおよび F D K P 製剤を収容する 2 つの 30 U カートリッジは、インスリンおよび F D K P 製剤の 1 つの 60 U カートリッジに対して交換され得る。

#### 【0050】

[00069] 本明細書において説明される実施形態においては、乾燥粉末吸入システムは、複数の投与量が互換的なものとなるように、ある投与量に対して比例したインスリン暴露を実現する。一実施形態においては、投与量は、充満用量として提供され得る。

(実施例)

10

[00070] 以下の例は、本発明のいくつかの実施形態を実証するために含まれる。これらの例において開示される技術は、本発明の実施において十分に機能する代表的な技術を明らかにするものであることを、当業者は理解されたい。しかし、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく、開示される特定の実施形態において多数の変更を成すことが可能であり、それらの変更により同様のまたは類似の結果を依然として得ることが可能であることを、本開示に鑑みて当業者は理解されたい。

#### 【実施例 1】

#### 【0051】

#### 投与強度互換性

[00071] 1 型糖尿病を有する被験者において調査を行った。この調査は、製剤中にインスリンおよびジケトペラジンを含む肺送達用の製剤が、1) 様々な投与強度を用いてむらなく送達され得るか否かを、および 2) 投与強度の互換性が患者の安全にとって重要になり得る場合に、投薬の直線性が、比例的な用量により実現され得るか否かを決定するために、実施した。先行技術の市販の吸入されるインスリンでは、これは実現されず、用量組合せは、非等価性となり、不正確な投薬の危険性の可能性をもたらした。したがって、インスリンおよび F D K P (インスリン - F D K P ) を含む製剤による肺送達システムの開発における重要な目的は、治療的用量範囲にわたって用量直線性を実現することであった。

#### 【0052】

[00072] この調査においては、インスリン吸入粉末の 2 つの 15 U カートリッジの吸入後のインスリン暴露を、インスリン吸入粉末の 1 つの 30 U カートリッジの吸入後のインスリン暴露と比較した。さらに、インスリン - F D K P 吸入粉末の 30 U カートリッジからのインスリン生物学的利用能を計算し、インスリンリスプロ (超速効型類似体 [ R A A (r a p i d a c t i n g a n a l o g u e ) ] ) の 10 - I U 皮下 ( s c ) 注射と比較した。

#### 【0053】

[00073] 単一の 30 U カートリッジとして投与される 30 U のインスリン - F D K P の薬物動態プロファイルまたは PK を評価するために、1 型糖尿病 ( T 1 D M ) を有する被験者における、フェーズ I 、非盲検、単一用量の、反復投与調査を行い、本吸入システムにより投与される 2 つの 15 U カートリッジと比較した。超速効型インスリン類似体 ( R A A 、 H U M A L O G (登録商標) ( E l i L i l l y a n d C o m p a n y 社、米国インディアナ州、インディアナポリス) ) の 10 U 皮下注射もまた試験した。被験者 (年齢 : 19 ~ 61 歳) を 6 つの配列の中の 1 つに任意抽出した。絶食被験者らは、高インスリン - 正常血糖クランプの開始の 4 ~ 6 時間後にインスリン - F D K P または R A A を受けた。任意抽出により、インスリン - F D K P 投薬 (初めの 2 治療 ( t x ) 訪問) の順序を決定し、R A A 注射の位置 (腹、腕、または脚 ; 第 3 の治療訪問) を決定した。投薬後に、血液検体を採取し、インスリン、インスリンリスプロ、およびフマリルジケトペラジンについて解析した (F D K P (インスリン - F D K P t x のみ) )。インスリン - F D K P を調査する際には、H U M A L O G (登録商標) で基礎インスリン注入を行い、H U M A L O G (登録商標) を調査する際には、通常のヒトインスリンを使用した。こ

20

30

40

50

これらの解析的方法論により、試験される各インスリンの個別の測定が可能となった。

【0054】

[00074]表1は、調査の結果を示す。単一の30Uカートリッジまたは2つの15Uカートリッジの平均インスリン暴露( $AUC_{0-360}$ )は、互角であった。FDKP平均暴露( $AUC_{inf}$ )もまた同様であった。インスリンおよびFDKP暴露、 $t_{max}$ および $t_{1/2}$ (FDKP)は、カートリッジの個数にかかわらず同一であった。インスリン-FDKPおよびRAAの著しく異なるPKプロファイルにより、平均相対暴露( $AUC$ )比は、調査された時間間に左右される。 $0 \sim 180$ 分および $0 \sim 360$ 分の時間間隔で評価された場合の平均相対インスリン暴露(インスリン-FDKP:HUMALOG(登録商標) $AUC$ 、用量正規化幾何平均)は、24%から18%であった。

10

【0055】

【表1】

表1

インスリンPKパラメータ	2X15U TI カートリッジ	1X30U TI カートリッジ	10IU Humalog
$AUC_{0-360}$ ( $\mu U^*min/mL$ )	3337	3397	5915
$AUC_{0-180}$ ( $\mu U^*min/mL$ )	3121	3199	4432
$C_{max}$ ( $\mu U/mL$ )	65.72	69.08	42.60
$t_{max}$ (min)	10	10	60
90% CI (幾何平均比: $AUC_{0-360}$ )	0.846, 1.141		ND
FDKP PK パラメータ			
$AUC_{0-480}$ ( $ng^*min/mL$ )	19552	20159	-
$AUC_{0-inf}$ ( $ng^*min/mL$ )	23146	24355	-
$C_{max}$ ( $ng/mL$ )	118	131	-
$t_{max}$ (min)	6	5	-
90% CI (幾何平均比: $AUC_{0-480}$ )	0.867, 1.084		-

20

【0056】

[00075]さらに、この調査により、投与される投薬量の効果およびこの調査における患者のグルコース注入速度(GIR)要件を評価した。図19は、GIR評価の結果を示す。このデータは、インスリン-FDKP吸入粉末の2つの15Uカートリッジおよび1つの30Uカートリッジについての、ならびにRAAの10IUについての、平均基線補正グルコース注入速度(GIR)を示す。インスリン-FDKP吸入粉末の両治療後のGIRは、投与の約30分後までに最大レベルに達したのに対して、GIRは、scRAAの投与の約150分後にピークに達した。インスリン-FDKP吸入粉末についてのGIRは、RAAについての300分に対して約180分までに基線に戻った。結論として、試験された両投薬形態のインスリン-FDKP吸入粉末のグルコース低下効果は、GIR  $AUC$ 、GIR $_{max}$ 、およびGIR $_{t_{max}}$ に基づき互角であった。

30

【実施例2】

【0057】

乾燥粉末吸入器抵抗値測定

[00076]合計の吸入器およびカートリッジ抵抗は、カートリッジの入口ポートおよび出口ポートが一連の抵抗器としての役割を果たすことにより、測定可能である。第1に、入口ポートによる抵抗が、カートリッジリグにおいて測定される。カートリッジリグについての回路图形態の代表的なものが、図20Aおよび図20Bに示され、カートリッジは、開構成においてはホルダ内に位置し、回路は、R3が、カートリッジ内への空気流に対する抵抗を表し、R4が、カートリッジを出る空気流に対する抵抗を表し、Paが、カート

40

50

リッジ間の差圧であり、Pが、入口ポートおよび出口ポート間で測定された圧力を表すように、規定される。第2に、吸入器およびカートリッジを備える吸入器システムによる抵抗が、図21Aおよび図21Bに示されるように決定され、R1は、フロートまたは弁による抵抗を表し、R2は、カートリッジの周囲の空気流に対する抵抗を表し、R3は、カートリッジを通る空気流に対する抵抗を表し、R4は、カートリッジを出る空気流に対する抵抗を表し、Pは、測定された圧力を表し、Paは、システム間の圧力を表し、Fは、合計流れ測定値を表す。抵抗器に関して値が決定され、圧力降下測定値が得られると、カートリッジを通るおよびカートリッジの周囲の流れバランス分布が決定され得る。

## 【0058】

[00077]カートリッジおよびカートリッジ／吸入器システム投薬構成の測定を行い、カートリッジを通る空気流に対する抵抗であるR3を、10

## 【0059】

## 【数1】

$$R3 = \frac{\sqrt{P}}{F}$$

## 【0060】

の式から決定した。

## 【0061】

[00078]図20A～図21Bに示されるようになされた測定に基づき、入口ポートおよび出口ポートによる抵抗を決定し、それらの値を使用して、R3でPを割ったものとして決定される上述の式を利用して、システムの流れバランス、とりわけカートリッジを通る流れバランスを計算した。本吸入器およびカートリッジシステムについてのカートリッジを通る流れバランス分布は、約10%から約30%の範囲と計算され、平均は、約15.92%であった。20

## 【0062】

[00079]これにより試験された吸入器カートリッジシステムに関する抵抗は、同様の方法で求められる値から実験的に決定され得る。これらの測定値から計算される場合の本吸入器に関する抵抗は、0.08から0.15kPa／リットル／分の間の空気流抵抗値となつた。図22は、2から9リットル／分の間の流量での、試験される1つの例示的なカートリッジリグを介して測定される抵抗すなわちR3を示す、線形回帰プロットを示す。図22に示されるように、試験されるカートリッジによる抵抗( $R^2$ )は、0.999kPa／リットル／分に相当するものとして決定された。30

## 【0063】

[00080]したがって、吸入器は、吸入器およびカートリッジシステムの空気流路の任意のセクションの断面積を変更することによって調節可能な空気流抵抗を有するように、構造的に構成され得る。

## 【0064】

[00081]先述の開示は、例示的な実施形態である。本明細書において開示される技術は、本開示の実施において十分に機能する代表的な技術を明らかにするものであることを、当業者には理解されたい。しかし、開示される特定の実施形態において多数の変更を成すことが可能であり、それらの変更により本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく同様のまたは類似の結果を依然として得ることが可能であることを、本開示に鑑みて当業者は理解されたい。40

## 【0065】

[00082]他のことが示されない限り、本明細書および特許請求の範囲において用いられる成分の量、分子量などの特性、および反応条件等々を表す全ての数字は、全ての場合において「約」という用語によって修飾されるものとして理解されるべきである。したがって、逆のことが示されない限り、本明細書および添付の特許請求の範囲において示される50

数値パラメータは、本発明により得られるように試みられる所望の特性に応じて変動し得る近似値である。最低でも、および、特許請求の範囲の均等物の原則の応用を限定しようとするものとしてではなく、各数値パラメータは、報告される有効桁の数を鑑みて、および通常の丸め技術を適用することによって、少なくとも解釈されるべきである。本発明の広範な範囲を表す数値範囲および数値パラメータは、近似値ではあるが、特定の例において示される数値は、可能な限り正確に報告される。しかし、任意の数値は、それぞれの試験測定において見いだされる標準偏差から必然的に生じるある誤差を本質的に含む。

#### 【 0 0 6 6 】

[00083]本発明を説明するコンテクストにおいて（とりわけ以下の特許請求の範囲のコンテクストにおいて）使用される「1つの」、「この」などの用語、および同様の指示語は、本明細書において他のように示されない限り、またはコンテクストにより明確に否定されない限り、単数および複数の両方を含むように解釈されるべきである。本明細書における値域の列挙は、この範囲内に含まれる各別個の値を個別に参照する略記的方法としての役割を果たすように意図されるにすぎない。本明細書において他のことが示されない限り、各個別の値は、本明細書において個別に列挙されるのと同様に、本明細書に組み込まれる。本明細書において記載される全ての方法は、本明細書において他のことが示されない限り、またはコンテクストにより明らかに否定されない限り、任意の好適な順序で実施され得る。本明細書において提示されるあらゆる例または例示的表現（例えば「など」）の使用は、本発明をよりよく明確にするようにもっぱら意図され、他の様式で特許請求される本発明の範囲に限定を課すものではない。明細書内のいかなる表現も、本発明の実施に必須である任意の非請求要素を示すものとして解釈されるべきでない。10

#### 【 0 0 6 7 】

[00084]本明細書において開示される本発明の代替の要素または実施形態の分類は、限定するものとして解釈されるべきでない。各グループメンバーは、個別に、またはこのグループの他のメンバーもしくは本明細書において見受けられる他の要素と任意の組合せにおいて、参照および特許請求され得る。グループの1つまたは複数のメンバーが、便宜および／または特許性の理由により、グループに含まれ得る、またはグループから除去され得ることが予期される。任意のかかる包含または除去が行われる場合には、本明細書は、修正されたものとしてのグループを含み、したがって添付の特許請求の範囲において使用される全てのマーカッシュグループの記載説明を満たすものと見なされる。20

#### 【 0 0 6 8 】

[00085]本発明のいくつかの実施形態は、本発明を実施するための発明者らに知られている最良の形態を含んで本明細書に記載される。当然ながら、先述の説明を読むことにより、これらの説明される実施形態に対する変形形態が当業者には明らかになろう。本発明者らは、当業者が適宜かかる変形形態を使用することを見込んでおり、本発明が本明細書において具体的に説明されるもの以外の様式で実施されることを意図する。したがって、本発明は、適用し得る法律が許可するように、本明細書に添付される特許請求の範囲において列挙される主題の全ての変形形態および均等物を含む。さらに、本発明の全ての可能な変形形態における上述の要素の任意の組合せが、本明細書において他のように示されない限り、またはコンテクストにより明らかに否定されない限り、本発明に包含される。30

#### 【 0 0 6 9 】

[00086]さらに、本明細書全体にわたり、特許および印刷刊行物に対する多くの参照がなされている。上記引用の参考および印刷刊行物はそれぞれ、参考により全体として個別に本明細書に組み込まれる。

#### 【 0 0 7 0 】

[00087]本明細書において開示される特定の実施形態は、「のみからなる」および／または「実質的にのみからなる」という表現を用いて、特許請求の範囲においてさらに限定され得る。特許請求の範囲において使用される場合に、出願されるものかまたは補正により追加されるものかにかかわらず、「のみからなる」という移行句は、特許請求の範囲において明示されない要素、ステップ、または成分を除外する。「実質的にのみからなる」40

50

という移行句は、明示される材料またはステップ、ならびに基本的および新規の特徴（または複数の特徴）に実質的に影響を与えないものに、請求項の範囲を限定する。このように特許請求される本発明の実施形態は、本明細書において元々または特に説明され、有効となる。

【0071】

[00088] 終わりに、本明細書において開示される本発明の実施形態は、本発明の原理を例示するものであることを理解されたい。利用し得る他の修正形態が、本発明の範囲内に含まれる。このように、限定的なものとしてではなく例としては、本発明の代替の構成が、本明細書の教示にしたがって利用され得る。したがって、本発明は、示され記載されたそのままのものに限定されない。

10

【図1】

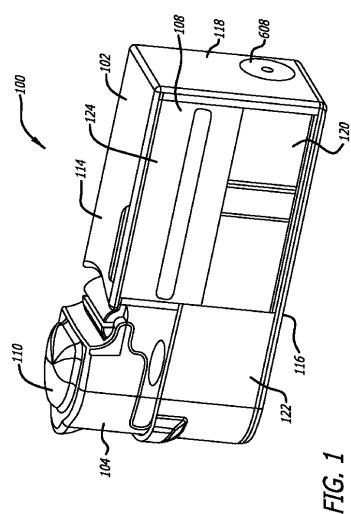


FIG. 1

【図2】

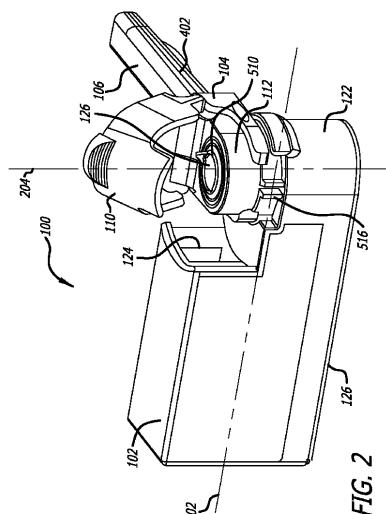


FIG. 2

【図3】

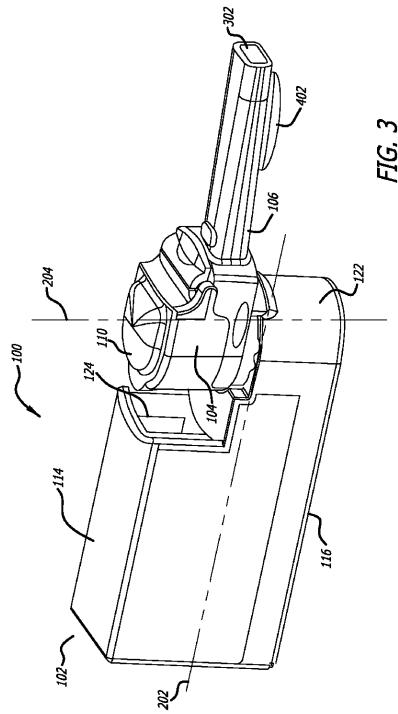


FIG. 3

【図4】

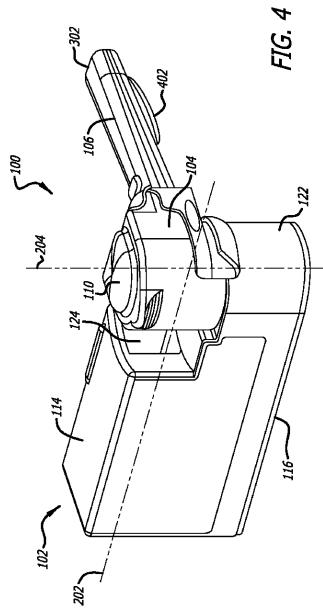


FIG. 4

【図5】

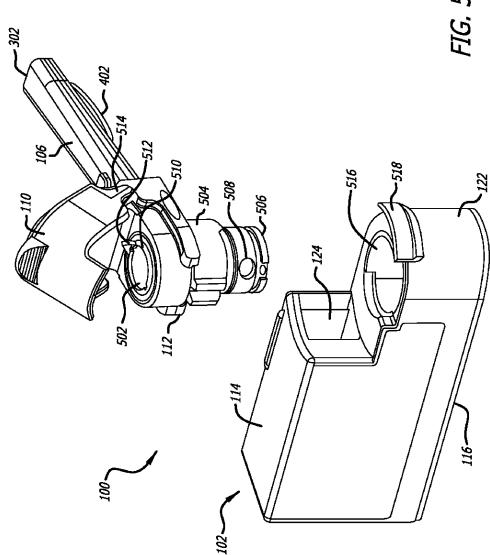


FIG. 5

【図6】

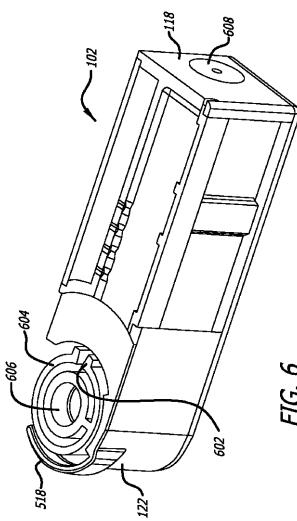


FIG. 6

【図7】

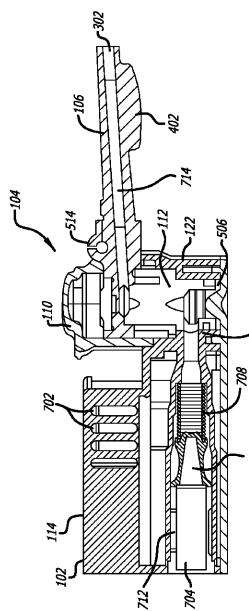


FIG. 7

【図8】

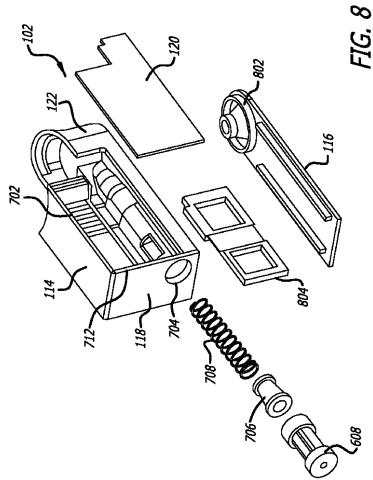


FIG. 8

【図9】

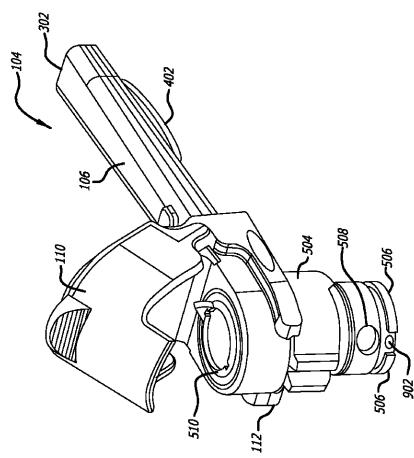


FIG. 9

【図10】

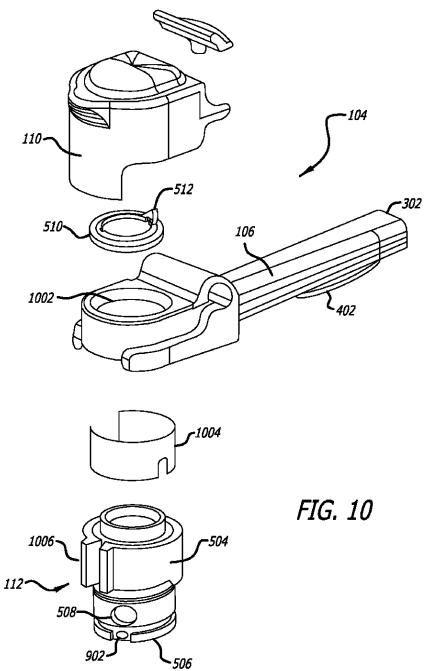
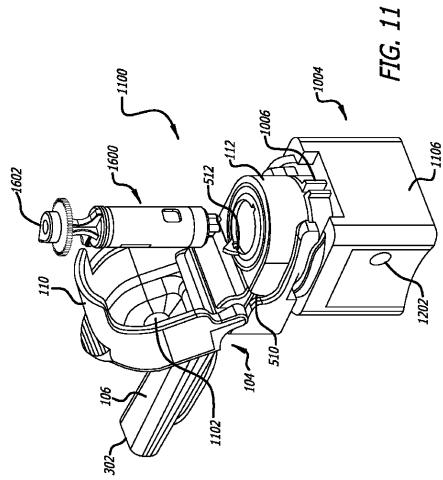
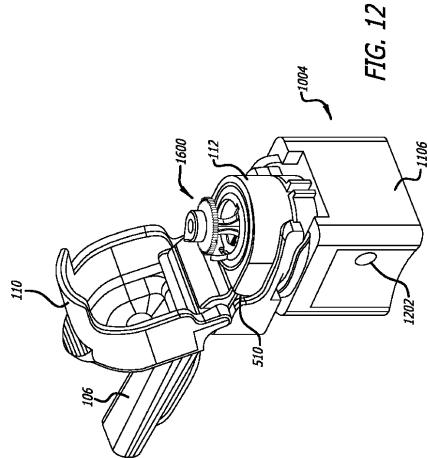


FIG. 10

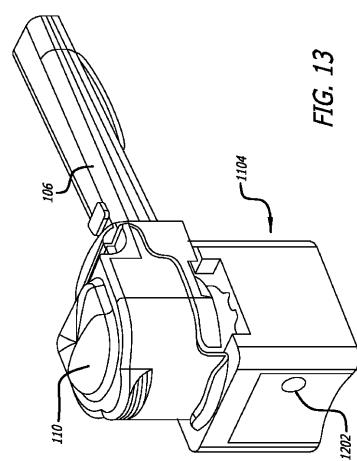
【図 1 1】



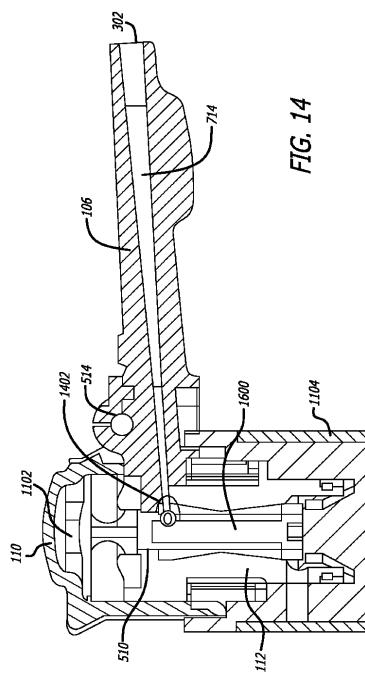
【図 1 2】



【図 1 3】



【図 1 4】



【図15】

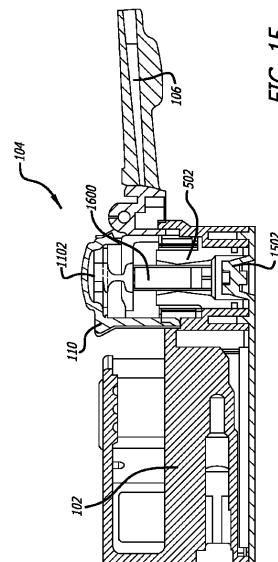


FIG. 15

【図16】

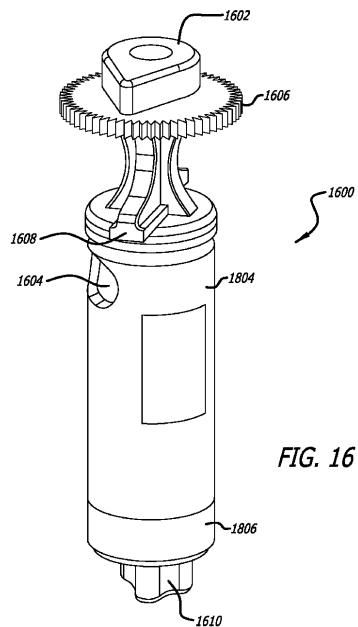


FIG. 16

【図17】

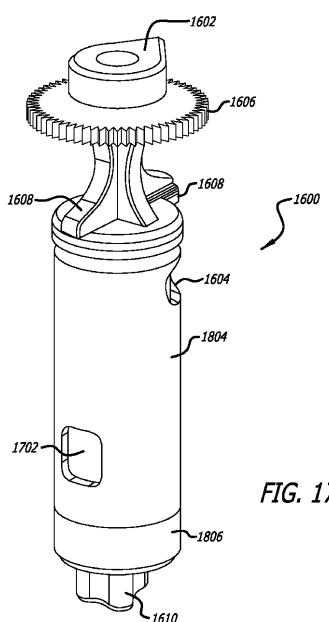


FIG. 17

【図18】

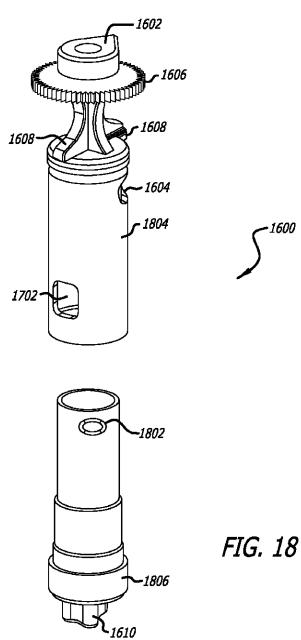
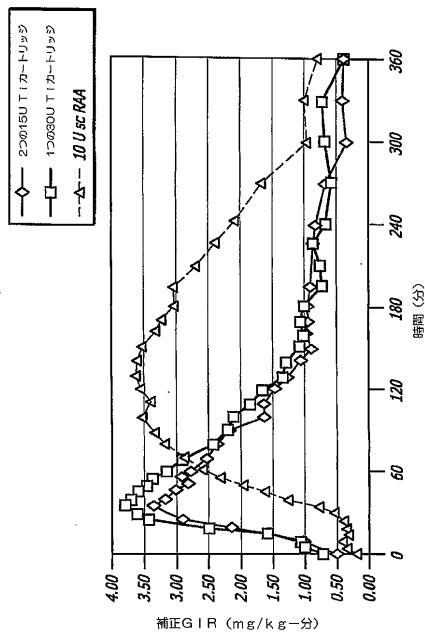


FIG. 18

【図19】



【図20A】

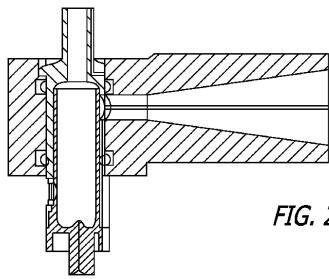


FIG. 20A

【図20B】

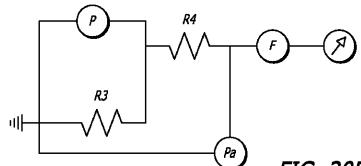


FIG. 20B

【図21A】

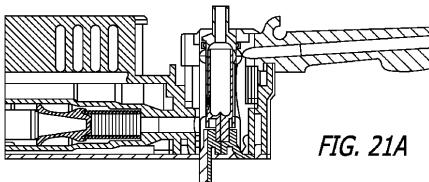


FIG. 21A

【図21B】

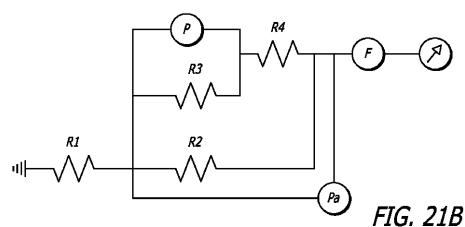
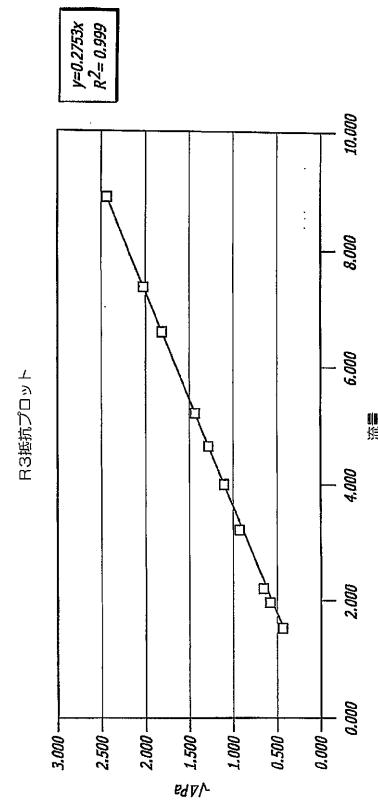


FIG. 21B

【図22】



---

フロントページの続き

(74)代理人 100147924  
弁理士 美恵 英樹

(72)発明者 スマトニー , チャド・シー  
アメリカ合衆国コネチカット州 06795 , ウォータータウン , バンカー・ヒル・ロード 150  
1

(72)発明者 キンゼイ , ピー・スペンサー  
アメリカ合衆国コネチカット州 06482 , サンディー・フック , クウェイル・ホロー・レーン  
6

(72)発明者 ポリドロ , ジョン・エム  
アメリカ合衆国コネチカット州 06238 , コヴェントリー , ウッドモント・ドライブ 232

(72)発明者 サヒ , カール・アール  
アメリカ合衆国コネチカット州 06238 , コヴェントリー , ハイ・ストリート 389

(72)発明者 アダモ , ベノイト  
アメリカ合衆国ニューヨーク州 10549 , マウント・キスコ , ウエスト・ストリート 255 ,  
アパートメント 1 - シー

(72)発明者 マクリーン , スコット  
アメリカ合衆国コネチカット州 , ウォーターベリー , サウスリッジ・ドライブ 42

(72)発明者 オーヴァーフィールド , デニス  
アメリカ合衆国コネチカット州 06824 , フェアフィールド , ライムリック・ロード 103

(72)発明者 ブライアント , アンソニー  
アメリカ合衆国コネチカット州 , ストラトフォード , パターソン・アベニュー 424

審査官 久郷 明義

(56)参考文献 特表2007-503930(JP,A)  
特表2003-508184(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A 61 M 15 / 00  
A 61 M 13 / 00